

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
350 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Möglichkeiten des Ersatzes
der chirurgischen Naht
durch Methyl-2-Cyano-Acrylat

ERIK GUTHY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0203

Aus der Abteilung für Experimentelle Chirurgie
Leiter: Prof.Dr.W.Brendel
der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.R.Zenker

MÖGLICHKEITEN DES ERSATZES DER CHIRURGISCHEN NAHT
DURCH
METHYL-2-CYANO-ACRYLAT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

ERIK GUTHY

aus

Herrsching

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr.W.Brendel

Mitberichterstatter : Prof.Dr.R.Zenker

Dekan : Prof.Dr.R.Zenker

Tag der mündlichen Prüfung : 15.Februar 1966

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite 1
1. Chemische und physikalische Eigenschaften des Klebstoffs	2
2. Methode	4
3. Ergebnisse	7
a) Wirkung des Klebstoffes auf HeLa-Zellkulturen	7
b) Wirkung des Klebstoffes auf Kulturen pathogener Keime	7
c) Gewebsreaktion und Abbau des Klebstoffes im Organismus	8
d) Wundheilung und Reissfestigkeit geklebter und genähter Wunden	10
e) Wundheilung und Reissfestigkeit bei schichtweiser Klebung von Laparatomiewunden	15
f) Wundheilung bei Klebung von Nephrotomien	15
4. Diskussion	15
5. Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	30

Durch die Vereinigung durchtrennter Gewebe in der Chirurgie soll deren Kontinuität, und damit möglichst ihre Funktion solange gesichert werden, bis durch Regeneration oder Reparatation entstandenes Gewebe die Gewebslücke überbrückt hat, und die Funktionen der Umgebung mehr oder weniger vollkommen mit übernimmt.

Die ideale Methode zur Vereinigung durchtrennter Gewebe wäre gefunden, wenn es gelänge, sie ohne zusätzliches Trauma oder das Einbringen körperfremder Substanz in engsten Kontakt zu bringen, und dabei die Eigenfestigkeit des Gewebes bis zum Abschluss der Wundheilung zu garantieren. Mit den zu Verfügung stehenden Mitteln erscheint es heute noch nicht möglich diesen Idealfall zu verwirklichen.

Durch Anwendung der chirurgischen Naht mit ihren verschiedenen Techniken gelingt es fast immer, dem Organismus ausserordentlich günstige Voraussetzungen zur Wundheilung zu schaffen. Dabei gibt es aber noch immer Situationen, in denen sich die Kontinuität von Geweben durch eine Naht nur unzureichend, unter grossen Schwierigkeiten, oder überhaupt nicht herstellen lässt. So ist das Problem der Naht parenchymatöser Organe wie Leber und Niere, ferner die Herstellung wasserdichter Nähte an Gefässen, Auge und Hirnhäuten, sowie luftdichter Nähte an Trachea und Bronchen noch nicht zu voller Zufriedenheit gelöst. Das Nahtmaterial wird nicht immer resorbiert, und gibt gelegentlich Anlass zu Entzündungen die zur Wunddehiszenz führen können. Die Stichkanäle stellen ein zusätzliches Gewebstrauma dar und können zur Eintrittspforte für Keime werden, wenn sie mit Oberflächen in Verbindung stehen. Schliesslich wird unter einem bestimmten Grössenbereich das Anbringen einer Naht zunehmend schwieriger oder gar unmöglich.

In allen angeführten Fällen wäre die alleinige oder zusätzliche Verwendung eines Klebstoffes von Vorteil.

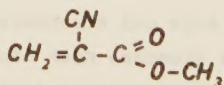
Zur Vereinigung von Geweben im lebenden Organismus müsste ein Klebstoff verschiedenen technischen und biologischen Anforderungen genügen.

Um die technischen Voraussetzungen zu erfüllen, muss der Klebstoff im physiologischen Milieu genügend rasch eine ausreichende Klebwirkung entfalten und aufrechterhalten, bis die Wundheilung abgeschlossen ist. Er muss steril oder sterilisierbar sein. Entsprechend den biologischen Voraussetzungen sollte er im Organismus abgebaut werden und weder am Orte der Anwendung noch andernorts im Organismus toxisch wirken oder die Wundheilung nachteilig beeinflussen. Er darf nicht kanzerogen wirken.

Nach ersten ermutigenden Berichten (NATHAN, HEALEY und andere) über die günstigen biologischen Eigenschaften eines neuen Klebstoffes, wurde dieser auf Vorschlag von HEISS auf seine Verwendbarkeit in der Chirurgie untersucht. ⁺

1. Chemische und physikalische Eigenschaften des Klebstoffes.

Es handelt sich um den Methylester der Akrylsäure, einer einfach ungesättigten Monocarbonsäure, der ausserdem eine Cyanogruppe enthält.

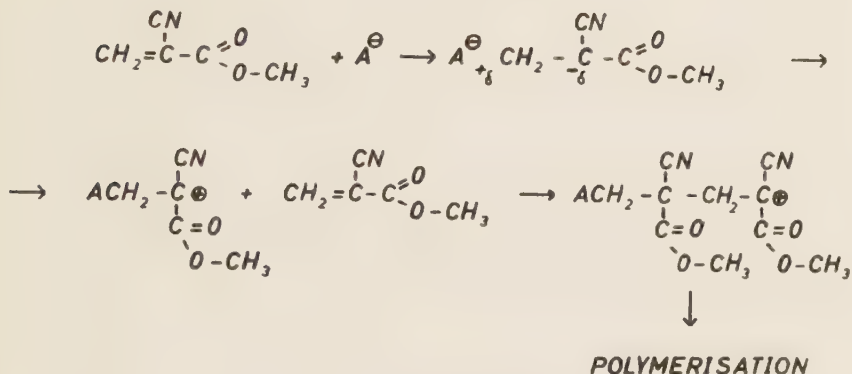


Methyl - 2 - cyano-
acrylat

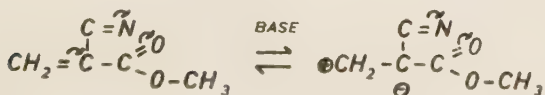
Es ist eine wasserklare, dünnflüssige Substanz. Bei Kontakt mit einem entsprechenden Startermolekül und bei längerem Stehen an der Luft polymerisiert die Substanz.

⁺Der Klebstoff wurde freundlicherweise von der Firma ETHICON zur Verfügung gestellt.

Für den Polymerisationsvorgang nimmt man folgenden Vorgang an
(COOVER et al.) :



A - ist dabei ein Radikal, das mit seinem freien Elektron die Startreaktion auslöst. Der Akrylsäureester erweist sich als ausserordentlich empfindlich und polymerisiert sehr leicht. Die Polymerisation wird schon von so schwachen Basen wie Wasser ausgelöst. Diese Empfindlichkeit beruht wahrscheinlich auf dem Zusammenwirken von Cyanogruppe und Alkoxykarbonylgruppe, die beide durch intramolekulare Elektronenverschiebung zu einer starken Polarisierung der Doppelbindung beitragen. (COOVER et al.)



Die Polymerisation vollzieht sich je nach Schichtdicke in Sekunden bis Minuten; sie ist exotherm und wird durch Druck beschleunigt. Bei der Polymerisation entfaltet die Substanz

eine starke Klebwirkung, wahrscheinlich sowohl durch unspezifische Adhäsion beim Eindringen und Festhalten in Unregelmässigkeiten der bestrichenen Oberfläche, als auch durch spezifische Adhäsion über Wasserstoffbrücken. Der polymere Akrylsäureester ist eine feste, leicht spröde, weissliche Substanz. Er ist nur in dem sehr giftigen Dimethylformamid löslich. Der wesentliche Unterschied zu herkömmlichen Klebstoffen besteht darin, dass weder Lösungsmittel, noch Wärme oder besondere Katalysatoren nötig sind, um die Klebwirkung hervorzurufen. Ausserdem treten beim Klebvorgang keine Volumenänderungen des Klebstoffes auf.

2. Methode.

a) Wirkung des Klebstoffes auf Zellen von Gewebekulturen.⁺

Um erste Aufschlüsse über die biologischen Eigenschaften des Klebstoffes zu erhalten, wurde sein Einfluss auf Kulturen von HeLa-Zellen untersucht.

In 8 vorgereinigte Kulturflaschen wurden steigende Mengen Akrylester (0,001 - 0,5 ml) eingebracht und an der seitlichen Wand verrieben. Anschliessend wurden die flaschen mit einer flüssigen Nährboullion gefüllt die HeLa-Zellen enthielt, und bei 37° 48 Stunden bebrütet.

b) Wirkung des Klebstoffes auf Bakterienkulturen.⁺⁺

Nähragarplatten wurden mit pathogenen Keimen (Escherichia coli, Staphylokokkus aureus) beimpft. Im Zentrum der Platte wurde ein Agarscheibchen ausgestanzt und 0,03 ml Klebstoff in die Vertiefung getropft. Dann wurden die Kulturen 24 Stunden bebrütet.

⁺ Diese Untersuchungen wurden gemeinsam mit OA Dr. Munz von der Bayerischen Landesimpfanstalt durchgeführt.

⁺⁺ Die Beimpfung und Bebrütung der Kulturen verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen von Prof. Linzenmeier, Max v. Pettenkofer - Institut, München.

c) Um Auskünfte über die Reaktion lebenden Gewebes auf den Klebstoff und dessen eventuellen Abbau im Organismus zu erhalten, wurde der Klebstoff Ratten unter die Bauchhaut und in die Muskulatur implantiert.

Gruppe 1: Bei 6 Ratten wurden 0,5 ml des flüssigen (monomeren) Klebstoffes unter die Bauchhaut und in die Muskulatur der hinteren Extremität injiziert.

Gruppe 2: Bei 6 Ratten wurde monomerer Klebstoff mit dem Pinsel dünn zwischen Bauchmuskulatur und Bauchhaut, sowie in einer Inzision in der Muskulatur des Hinterfusses ausgestrichen. Die darüberliegende Haut wurde mit 2 Einzelknopfnähten versorgt.

Gruppe 3: Polymerer Klebstoff wurde in einem Mörser zerrieben und 0,1 mg des so gewonnenen Pulvers bei 6 Ratten in gleicher Weise unter die Bauchhaut und in die Muskulatur implantiert.

Gruppe 4: Flüssiger Klebstoff wurde auf eine mit Wasser befeuchtete Kunststoffolie getropft. Nach abgelaufener Polymerisation und Verdunsten des Wassers wurden die entstandenen Klebstofftabletten von etwa 0,1 mg in gleicher Weise implantiert.

Nach 3 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten wurden jeweils 2 Ratten getötet und das Vorhandensein von Klebstoff und die Reaktion des umliegenden Gewebes untersucht.

d) Vergleichende Untersuchung über die Wundheilung geklebter und genähter Wunden, insbesondere über deren Reißfestigkeit.

Die Bauchhaut weisser Sprague-Dawley-Ratten wurde rasiert und in Äthernarkose beidseits auf gleicher Höhe, 1 cm von der Mittellinie entfernt, Hautschnitte von 4 cm Länge angebracht. Die Blutstillung erfolgte durch einfache Kompression. Die Hautwunde der einen Seite wurde mit Einzelknopfnähten, Seide 000 vernäht, die andere Seite wurde geklebt. Dazu wurden die Wundränder durch leichten Zug mit zwei Pinzetten und durch sorgfältiges Adaptieren möglichst ideal aneinandergebracht.

Dann wurde der Klebstoff mit einem Pinsel auf die adaptierte Wunde gestrichen. Nachdem die oberflächliche Klebstoffschicht angetrocknet war, wurde die Polymerisation des in die Tiefe eingedrungenen Klebstoffes durch leichten Druck der Wundränder zwischen Daumen und Zeigefinger unterstützt. Die Wunden wurden nicht weiter versorgt und die Ratten in Einzelkäfigen bei der üblichen Kost gehalten. Im Abstand von jeweils zwei Tagen wurden vom 2. - 14. Tag jeweils 10 - 12 Ratten getötet und die Reissfestigkeit der genähten und der geklebten Wunden untersucht. Dazu wurde beiderseits in Höhe der Wundmitte, 1 cm von dieser entfernt, ein Reissfaden so gelegt, dass er parallel zur Wunde 1 cm Haut fasste. Der Faden einer Seite wurde sodann fixiert, der andere wurde über eine Rolle geführt und ein Plastikbeutel an ihm befestigt. Durch gleichmässig langsamen Zufluss von Leitungswasser mit einer Temperatur von 14° wurde die Hautwunde kontinuierlich durch Zug belastet. Sobald die Wunde riss, gewöhnlich mit einem Ruck auf ganzer Länge, wurde der Zufluss von Wasser unterbrochen, und die zugeflossene Menge in einem Messzylinder gemessen; zur einfacheren Auswertung wurde ein Milliliter gleich einem Gramm gesetzt. Bei den geklebten Wunden wurde zusätzlich die Reissfestigkeit sofort nach der Operation bestimmt. Die Fäden der genähten Wunden wurden vorher entfernt.

e) Schichtweiser Verschluss von Laparatomiwunden an der Ratte durch Klebung.

Mediane Laparatomiwunden an weissen Sprague-Dawley-Ratten wurden in zwei Schichten durch Klebung verschlossen. Die Wundränder der inneren Schicht, die das Peritoneum sowie die Bauchmuskeln mit ihren Faszien umfasste, wurden durch leichten Zug an den Wundrändern evertiert und aneinandergelegt. Dann wurde der Klebstoff zwischen die Wundränder gestrichen und die Polymerisation durch leichten Druck unterstützt. Die Haut, als äussere Schicht, wurde in gleicher Weise geklebt. Die Wunden wurden nicht weiter versorgt. In entsprechenden Zeit-

abständen wurde die Reissfestigkeit der Bauchwand nach der beschriebenen Methode untersucht. Dabei wurde natürlich beim Legen des Reissfadens die Bauchmuskulatur mitgefasst.

f) Kleben von Nephrotomien an der Ratte.

Bei weissen Sprague-Dawley-Ratten wurde in Äthernarkose die Niere einer Seite freigelegt und die Gefässe am Hilus mit einer Schlauchklemme zeitweilig abgeklemmt. Dann wurde das Nierenparenchym durch einen Längsschnitt fast bis zum Nierenbecken durchtrennt. Nach Kompression und wiederholtem Abtupfen waren die Schnittflächen ausreichend trocken, mit einem Pinsel wurde ein Tropfen Klebstoff in die Tiefe der Wunde gebracht, und die Nierenhälften durch sanften Druck aneinandergelegt. Die Polymerisation wurde durch leichten Druck etwa 10 Sekunden lang unterstützt. Die andere Niere wurde entfernt.

3. Ergebnisse

a) Wirkung des Klebstoffes auf HeLa-Zellkulturen.

Nach 48 Stunden Bebrütung bei 37⁰ war in den Flaschen, die eine geringe Klebstoffmenge enthielten ein völlig ungestörtes flächenförmiges Wachstum der Zellen zu beobachten. Lediglich in unmittelbarer Umgebung des aufgetragenen Klebstofftropfens blieb ein Rand von knapp einem Millimeter frei von Zellen. Die unmittelbar angrenzenden Zellen zeigten noch mässig toxische Veränderungen. Bei grösseren Klebstoffmengen als 0,1 ml konnte ebenfalls ein Wachstum der Kulturen beobachtet werden, die Besiedlung der Glaswand erfolgte jedoch unregelmässig. Auch waren hier unter dem Mikroskop vermehrt toxische Veränderungen an den Zellen zu erkennen, was auf die in der Flasche eingeschlossenen und in der Nährboullion gelösten Klebstoffdämpfe zurückgeführt werden kann.

b) Wirkung des Klebstoffes auf Kulturen pathogener Keime.

Nach 24 Stunden Bebrütung fand sich auf allen beimpften Kulturen ein breiter Hemmhof als Zeichen einer deutlichen bak-

teriostatischen Wirkung des zentralen Klebstofftropfens. Die Hemmwirkung entspricht etwa 20 - 30 Gamma Chloramphenikol.

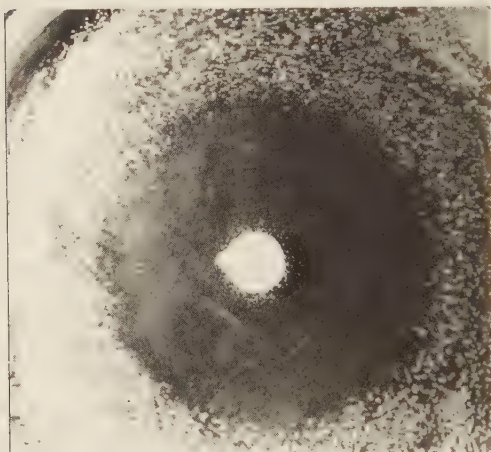


Abbildung 1 :
Kultur von
Escherichia coli
mit zentralem
Klebstofftropfen
nach 24 Stunden
Bebrütung

c) Gewebsreaktion und Abbau des Klebstoffes im Organismus.

Gruppe 1 : Von 6 Ratten, denen je 0,5 ml Klebstoff unter die Bauchhaut und intramuskulär injiziert worden war, starben 4 im Verlaufe der ersten Woche. Bei der Sektion zeigte sich, dass der Klebstoff versehentlich intraperitoneal injiziert, oder sekundär durch eine Drucknekrose des Muskels in die Bauchhöhle gelangt war. In allen Fällen fanden sich stark geblähte Dünndarm- und Dickdarmschlingen und reichlich serofibrinöses Exsudat im Bauchraum; bei einigen Fällen war der Darm stellenweise völlig von Klebstoff ummauert. Eine der Überlebenden Ratten wurde nach einem Monat getötet. Der Klebstoff fand sich als Klumpen unter der Bauchhaut, umgeben von einem Granulationsgewebe das mit dem umliegenden Gewebe fest verwachsen war. Nur ein kleiner Teil des Klebstoffes war nach dieser Zeit abgebaut worden. Am Orte der Injektion in den

Muskel war es zu einer Drucknekrose der darüberliegenden Haut- und Muskelschichten gekommen, und der Klebstoff wurde nach

aussen abgestossen. Die Wunde heilte dann ohne weiteres ab. Bei der letzten Ratte dieser Gruppe fand sich nach 3 Monaten zwischen Bauchhaut und Bauchmuskulatur ein weicher, rundlicher Tumor von 1,5 cm Durchmesser aus dem sich bei Eröffnung ein seröses Exsudat ergoss in dem sich kleine und kleinste Klebstoffbröckel befanden. Die Injektionsstelle über der Muskulatur war hier infolge des Druckes ebenfalls nekrotisch geworden, der Klebstoff wurde nach aussen abgestossen und es kam zu einer Sekundärheilung.

Gruppe 2 : Bereits nach 3 Wochen war der Klebstoff, der dünn unter der Bauchhaut und in der Muskulatur ausgestrichen worden war, nicht mehr nachzuweisen. Am Orte der Implantation wies eine dünne Schicht noch gefässreichen Bindegewebes auf die erfolgte Resorption des Klebstoffes hin. Nach 3 Monaten und 6 Monaten war die Stelle der Implantation nurmehr anhand der Narben der genähten Haut aufzufinden. Die entsprechenden Gebiete unter der Bauchhaut und im Muskel waren nicht von der Umgebung zu unterscheiden.

Gruppe 3 : Der Klebstoff der in polymerer Form als Pulver unter der Bauchhaut und im Muskel implantiert worden war, fand sich nach 3 Wochen von einem dünnen Granulationsgewebe umgeben. In der weiteren Umgebung waren keine Zeichen einer Entzündung festzustellen. Nach 3 Monaten war der Befund ähnlich; sowohl unter der Bauchhaut als auch im Muskel war noch deutlich Klebstoff nachweisbar. Nach 6 Monaten schliesslich liess sich an den Implantationsstellen nur noch Bindegewebe nachweisen. Lediglich bei einer Ratte wurde ein etwa hirsekorngrosses Knötchen gefunden, das Klebstoffbröckel enthielt.

Gruppe 4 : Nach einem Monat waren die unter der Bauchhaut und intramuskulär implantierten Klebstofftabletten in gleicher Grösse vorhanden und von einer gefässreichen Bindegewebskapsel umgeben; die weitere Umgebung war völlig reizlos. Nach 3 Monaten unterschied sich der Befund nur durch

die geringe noch vorhandene Klebstoffmenge; auch hier die Umgebung völlig reizlos und der Klebstoff von einer Bindegewebskapsel umgeben. Nach 6 Monaten war bei einer Ratte an der Implantationsstelle eine kreisrunde Bindegewebsplatte entstanden, im Muskel entsprechend eine breite bindegewebige Narbe. Bei einer weiteren Ratte war auch nach 6 Monaten unter der Bauchhaut ein dünnes Klebstoffscheibchen zu finden, im Muskel dagegen war makroskopisch kein Klebstoff mehr nachweisbar.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich im Wesentlichen immer das gleiche Bild. Anfangs umgibt den Klebstoff eine schmale Schicht von Fibrin und polymorphkernigen Leukozyten. Doch schon nach wenigen Tagen findet man ein entzündlich proliferierendes Granulationsgewebe das den Klebstoff abbaut. Es weist dabei eine deutliche dreifache Schichtung auf. Unmittelbar um den Klebstoff ein Saum von Polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Daneben eine Schicht mit entzündlich-proliferierendem und granulierendem Gewebe mit deutlich parallel gestellten Fibroblastensprossen, und schliesslich in der äusseren Schicht bereits sichtbare kollagene Fasern. Auffallend ist dabei die geringe exsudative Reaktion. In den beiden äusseren Schichten finden sich reichlich Fremdkörperriesenzellen, die sich blass anfärbende Klebstoffpartikel enthalten. Diese Zellen lassen sich auch anfangs noch in dem zell- und gefässreichen Narbengewebe nachweisen, das auch nach dem Abbau des Klebstoffes und dem Abschluss der Wundheilung zurückbleibt. ⁺

d) Wundheilung und Reissfestigkeit geklebter und genähter Wunden.

Von hundert Ratten, die nach der beschriebenen Methode genäht und geklebt wurden, zeigten 8 zwischen dem 2. und 4. Tag Dehiszenzen der geklebten Wunden von wechselndem Ausmass. Die Dehiszenzen gingen stets von den Wunddecken aus und waren nie

⁺ Für die Anfertigung der mikroskopischen Schnitte und die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der Befunde möchte ich Herrn Prof. LÖBLICH, jetzt Leiter des Institutes für Klinische Pathologie am Robert-Koch-Krankenhaus in Hannover herzlich danken.

länger als 1 cm. Diese dehiszenten Wunden wurden nicht zur Bestimmung der Reissfestigkeit herangezogen. Dehiszenzen bei genähten Wunden traten nicht auf, doch waren hier gelegentlich Stichkanalleitungen zu verzeichnen. Bei weiteren 8 Ratten war die Bestimmung der Reissfestigkeit unzuverlässig, da beim Legen des Reissfadens versehentlich Bauchmuskulatur mitgefasst worden war. Diese Werte wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Reissfestigkeit von Naht und Klebung an den einzelnen Tagen angegeben; ferner die Differenz zwischen Reissfestigkeit Klebung und Reissfestigkeit Naht an der Einzelratte (ΔR). Ausserdem wurde in den letzten Rubriken aufgetragen, in wieviel Fällen die Reissfestigkeit der Naht kleiner, gleich oder grösser war, als die der Klebung an der gleichen Ratte.

TAG	R_{KL}	R_N	ΔR	$R_{KL} > R_N$	$R_{KL} = R_N$	$R_{KL} < R_N$
post op.	275 ± 44,3					
2	182 ± 37,2	89 ± 26,5	84 ± 30,8	11	0	0
4	239 ± 47	165 ± 50	74 ± 43,3	10	0	0
6	367 ± 61,5	333 ± 61	33 ± 65	8	0	3
8	487 ± 103,5	426 ± 112,6	67 ± 38,4	10	1	0
10	666 ± 82,3	624 ± 100	38 ± 113	6	0	3
12	744 ± 179,6	649 ± 166,3	95 ± 43,9	8	0	2
14	1230 ± 207	956 ± 125,4	302 ± 211,2	11	1	0

Tabelle Mittelwerte für die Reissfestigkeit der Klebung (R_{kl}) und der Naht (R_n) an den verschiedenen Tagen nach der Operation. $\Delta R = R_{kl} - R_n$ an der einzelnen Ratte. Die letzten 3 Rubriken zeigen, in wievielen Fällen die Reissfestigkeit der Naht kleiner, gleich oder grösser war als die Reissfestigkeit der Klebung an der gleichen Ratte.

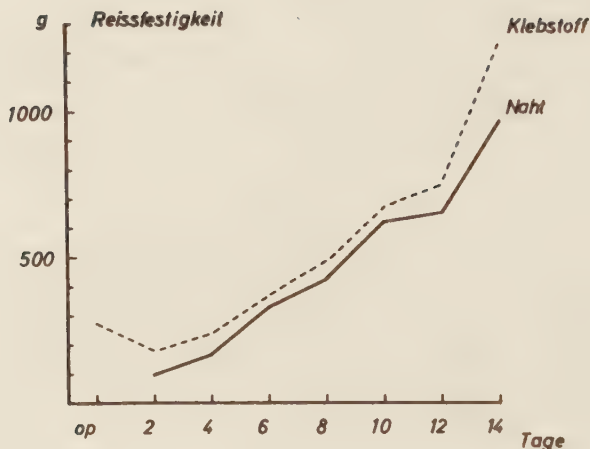


Abbildung 2 : Verlauf der Wundheilung von Naht und Klebung, gemessen an der Reissfestigkeit. Die Reissfestigkeit der Klebung nimmt bis zum 2. Tage ab und steigt dann gleichmässig an; die Wundheilung der Naht entspricht dem üblichen Verlauf.

(HOWES und HARVEY)

In Abb. 2 wurden die Mittelwerte der Reissfestigkeit an den einzelnen Tagen aufgetragen um den Verlauf der Wundheilung zu veranschaulichen. Der Verlauf der Reissfestigkeitskurve für die Naht entspricht der üblichen Wundheilung (HOWES und HARVEY). Die Reissfestigkeit der geklebten Wunden nimmt bis zum zweiten Tage ab und erreicht um den fünften Tag wieder den Ausgangswert und steigt dann gleichmässig weiter an. Der Gruppenvergleich zwischen genähten und geklebten Wunden an den einzelnen Tagen leidet bei der Anzahl der ermittelten Werte unter den Schwankungen die innerhalb der beiden Gruppen zwischen den Klebungen bzw. Nähten auftraten, und ist wenig signifikant. Statistisch aufschlussreicher ist der Individualvergleich von Naht und Klebung an der Einzelratte.

Unter Zuhilfenahme des Zeichentestes lässt sich für den 2., 4., 8., 12., und 14. Tag mit 95 % Sicherheit eine höhere Reissfestigkeit der geklebten Wunden nachweisen. Am 6. und 10. Tag ruht die Überlegenheit Klebung auf einer etwas geringeren statistischen Sicherheit. An diesen Tagen lagen bei jeweils 3 Ratten die Reisswerte der Naht über denen der Klebung.

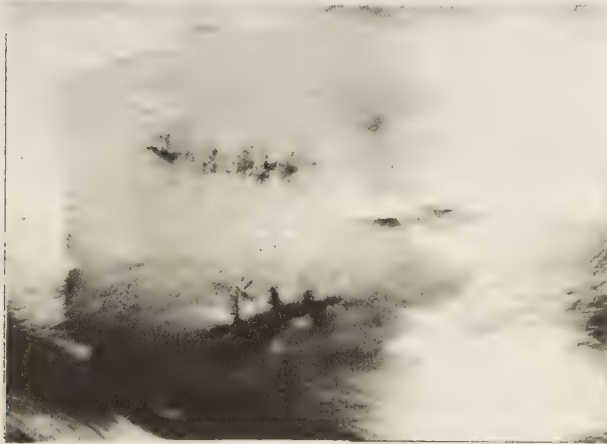


Abbildung 3 : Wundheilung von Naht und Klebung an der Bauchhaut einer Ratte am zweiten Tag nach der Operation. Unten Naht oben Klebung.

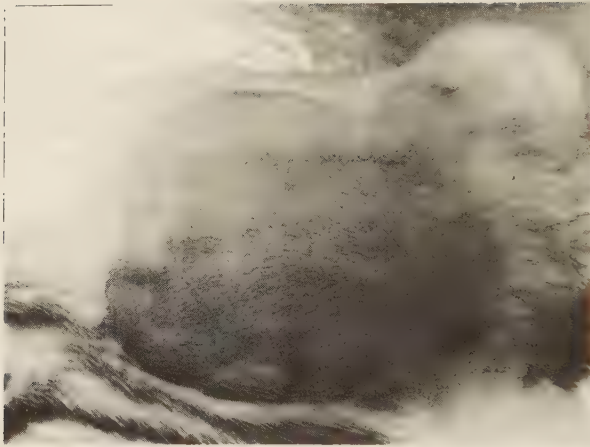


Abbildung 4 : Zustand nach Klebung und Naht am 14. Tag
post operationem.

Unten Naht oben Klebung.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen den Zustand der Wundheilung bei Klebung und Naht am zweiten und am 14. Tage. Am zweiten Tag ist die geklebte Wunde noch von Klebstoffbröckeln bedeckt, die nach einigen Tagen von der Oberfläche der Haut abfallen. Am 14. Tag ist die geklebte Wunde nur mehr an einem schmalen unbehaarten Hautstreifen zu erkennen. Histologisch entspricht der Befund der Gewebsreaktion, wie sie bei der Implantation des Klebstoffes auftrat. In Spalten des Granulationsgewebes und in Fremdkörperriesenzellen lässt sich der Klebstoff unterschiedlich lange nachweisen. Um den 14. Tag ist er jedoch nur mehr spärlich intrazellulär zu finden. Im übrigen entspricht der histologische Befund den Vorgängen, die bei der normalen Wundheilung ablaufen. Ein dreischichtiges Granulationsgewebe baut den Klebstoff ab, Fibroblasten bilden kollagene Fasern, die schliesslich die Gewebelücke überbrücken. Die Epithelialisierung ist nicht verzögert.

e) Wundheilung und Reissfestigkeit bei schichtweisem Verschluss von Laparatomiewunden.

Von 115 Ratten die nach der beschriebenen Methode geklebt wurden, wiesen 52 zwischen dem 2. und 5. Tag Dehiszenzen der geklebten Wunden von wechselndem Ausmass auf. Das sind 45%. Die Insuffizienz der Klebung betraf vor allem die Muskulatur. In der Mehrzahl der Fälle kam es jedoch im weiteren Verlauf auch zur Insuffizienz der Hautklebung, sodass ein richtiger Platzbauch auftrat. Eine zuverlässige Bestimmung der Reissfestigkeit an den einzelnen Tagen war daher nicht möglich.

f) Wundheilung bei Klebung von Nephrotomien.

Die Ratten denen eine Niere entfernt worden war, und deren zweite Niere wie beschrieben geklebt wurde, wiesen lediglich am Tage der Operation eine leichte Hämaturie auf. Weiteres Wachstum und Entwicklung verliefen völlig normal. Nach 12 Monaten wurden die völlig gesunden Ratten getötet. Es fand sich eine hyperplastische Niere die mit der Umgebung leicht verwachsen war. Die Stelle der Klebung war mit blossen Auge nicht mehr zu erkennen.

4. Diskussion

A) Technische Probleme bei der Verklebung.

Die Versuche haben bewiesen, dass sich Gewebe ohne besondere Schwierigkeiten mit Methyl-cyano-acrylat verkleben lassen. Die Klebkraft entwickelt sich rasch, der technische Vorgang der Klebung ist verhältnismässig einfach. Als beste Methode erwies sich das Auftropfen, Aufstreichen oder Auftupfen des Klebstoffes mit einem Haarpinsel. Es empfiehlt sich, eine gewisse Zahl von Pinseln bereitzuhalten, da sie nach einmaligem Gebrauch durch die Polymerisation des Klebstoffes sofort erstarren. Nach Gebrauch lässt man sie einige Tage in einer Lösung von Dimethylformamid aufweichen, spült sie

vor der Wiederverwendung gründlich mit Wasser aus und trocknet sie. Wichtigste Voraussetzung zur Klebung sind ausreichend trockene Wundränder. Bei der Ratte lässt sich dies meist durch wiederholtes Abtupfen erreichen. Kommt es zu einer Blutung in das zu klebende Gebiet, oder lässt sich dieses nicht für wenigstens 10 - 15 Sekunden einigermaßen trockenlegen, so polymerisiert der Klebstoff, ehe er mit dem Gewebe Kontakt aufgenommen hat. Will man den Klebstoff zwischen die Wundränder streichen, so bringt man sie am besten schon vorher in die Stellung zueinander, aus der man sie sofort aneinanderlegen kann; gelingt dies nicht binnen etlicher Sekunden, so ist der Erfolg der Klebung in Frage gestellt. Zwar lässt sich die zur Verfügung stehende Zeit durch Auftragen grösserer Klebstoffmengen verlängern, doch wird durch die grössere Schichtdicke der Klebstoffschicht die Wundheilung verzögert. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, den Klebstoff möglichst auf die bereits adaptierten Wundränder zu streichen. Meist dringt dabei genügend Klebstoff zwischen die Wundränder ein um die optimale Klebwirkung zu entfalten. Ein Zuviel an Klebstoff wird dabei vermieden und der Wundheilung kein unnötiges Hinderniss entgegengestellt. (siehe auch ASHLEY et al.) Gelingt es nicht auf Anhieb die Wundränder miteinander zu verkleben, so ist es meist nicht möglich, die mit polymisiertem Klebstoff inkrustierten Wundränder erneut zu kleben. Die Klebstoffkrusten müssen dann abgerissen oder mit einem schmalen Gewebssaum abgeschnitten werden. Die dabei entstehenden Blutungen machen oft genug auch einen zweiten Versuch zunichte. Dies ist ein Nachteil der Klebung, den man aber durch Sorgfalt und mit zunehmender Übung ausschalten kann. Der Klebstoff verliert beim offenen Stehen an der Luft und bei längerer Entnahme aus demselben Gefäss die Klebekraft. Es empfiehlt sich ein Abfüllen in möglichst kleine Polyäthylenbehälter. Ideal wäre eine Einzelpackung von 0,3 - 0,8 ml aus der man den Klebstoff direkt auftragen

könnte. Ein weiterer Nachteil ist noch die Sprödigkeit des polymeren Klebstoffes, die sich besonders beim Kleben elastischer Gewebe bemerkbar macht. Es wäre herauszufinden, ob durch Veränderung der chemischen Struktur des Klebstoffes oder den Zusatz von Weichmachern eine plastischere Form des polymeren Klebstoffes gewonnen werden kann.

B) Biologische Probleme der Klebung

Die wichtigste Voraussetzung für die Verwendung eines Klebstoffes ist die Unschädlichkeit im Organismus. Die ausgeführten Versuche mit Gewebekulturen sollten eine erste Beurteilung der Toxizität des Klebstoffes ermöglichen, um seine weitere Erprobung im Tierversuch zu rechtfertigen. Angesichts der ausserordentlichen Empfindlichkeit von HeLa-Zellkulturen selbst gegen kleinste Verunreinigungen der Kulturflaschen, ist die nachteilige Reaktion auf den Klebstoff zwar deutlich, doch lässt sie nur bedingt auf eine toxische Wirkung des Klebstoffes im Organismus schliessen.

Die ausgeprägte Hemmhofbildung auf Kulturen pathogener Keime weist auf einen nachdrücklichen bakteriostatischen Effekt des Klebstoffes hin. Dieser kann auf einer direkten Beeinflussung der wachsenden Keime beruhen, oder er entsteht indirekt durch eine Denaturierung des Nährbodens. Möglicherweise wirken beide Faktoren zusammen. Bakterizide Eigenschaften des Klebstoffes wurden auch von anderen Autoren gefunden. (FASSET et al.; AWE et al.)

Auf Grund des Herstellungsprozesses, bei dem der Klebstoff zweimal bei 150° - 170° destilliert wird, genügt es den Klebstoff in sterile Behälter abzufüllen. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit die bakteriziden und bakteriostatischen Eigenschaften im Organismus und in der Wunde wirksam werden.

Die Implantation des Klebstoffes bei Ratten zeigt, dass er vom Organismus verhältnissmässig gut vertragen und abgebaut wird. Dabei sind allerdings einige Einschränkungen zu machen.

Vor allem zeigen die Ergebnisse der ersten Gruppe, welche Schwierigkeiten entstehen, wenn man Versuchstieren ~~ex~~cessiv hohe Dosen des Klebstoffes injiziert. Die Bewertung einer eventuellen toxischen Wirkung wird ausserordentlich erschwert, da sich die entstehenden Veränderungen in den vorliegenden Fällen durch die mechanische Behinderung der Darmpassage erklären lassen. Ob die mechanischen Faktoren durch eine chemische Irritation verstärkt wurden, ist nicht sicher zu entscheiden. Ähnlich problematisch ist die Injektion von Klebstoff in den angeführten Mengen in die Muskulatur der hinteren Extremitäten. Das umliegende Gewebe wird unter starken Druck gesetzt, die darüber liegende Haut wird nekrotisch und ulzeriert; der Klebstoffklumpen wird dann nach aussen abgestossen. Auch hier ist die Bewertung einer zusätzlichen toxischen Wirkung schwierig. Die Ergebnisse zeigen somit, dass lebendes Gewebe auf ungewöhnlich grosse Mengen des Klebstoffes nachteilig reagieren kann (s.auch LEWERS et al.), doch dürfen die auftretenden Erscheinungen nicht ohne weiteres einer besonderen Toxität angelastet werden, da offensichtlich mechanische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Dass aber auch hohe Klebstoffmengen vertragen werden, und der Organismus mit deren Abbau beginnt, beweisen die zwei Überlebenden Ratten. Die Deutung des beobachteten Abszesses unter der Bauchhaut ist schwierig; eine derartige Reaktion auf den Klebstoff wurde nicht wieder beobachtet. Die Ergebnisse dieser Gruppe zeigen ferner, dass ausgedehnte Versuchsreihen und weitere Modifikationen der Implantation nötig sein werden, um die tatsächliche Toxität des Klebstoffes in hohen Dosen bewerten zu können. Dem gegenüber zeigen die Ergebnisse der zweiten Gruppe, dass der Klebstoff in den normalerweise angewandten Mengen vom Gewebe ausserordentlich gut vertragen wird. Die dünne Klebstoffschicht wird rasch resorbiert, die Bindegewebsbildung ist gering. Mikroskopisch weist das Gewebe die üblichen Merkmale einer Fremdkörperreaktion auf. Die Ergebnisse der dritten und vierten Gruppe zeigen schliesslich, neben der Verträglichkeit und dem Ab-

bau des Klebstoffes, die ausserordentliche Bedeutung der Schichtdicke. Die Resorption des polymeren Klebstoffpulvers erfolgte zwar deutlich langsamer als bei der dünnen Klebstoffschicht in Gruppe 2, aber wesentlich schneller als bei den implantierten Klebstofftabletten in Gruppe 4. Bei zwei anderen Ratten, denen ausserhalb dieser Versuchsreihe polymerer Klebstoff in Form von kleinen Kugeln implantiert wurde, fanden wir diese nach 14 Monaten erst auf die Hälfte verkleinert vor. Der Abbau des Klebstoffes hängt also offensichtlich von der Gewebsoberfläche ab, mit der der Klebstoff in Berührung steht, und ist je nach Schichtdicke früher oder später abgeschlossen. Möglicherweise kommt es mit zunehmender bindegewebiger Reaktion auch zu einer Abnahme der Resorption. Niemals wurden bei den mehr als 200 Ratten auffällige makroskopische Veränderungen an inneren Organen oder am Ort der Anwendung gefunden, mit Ausnahme der beschriebenen Fremdkörperreaktion. Auch mikroskopisch waren bei den untersuchten Tieren die inneren Organe ohne auffälligen Befund. Ebenso fanden wir niemals Veränderungen die auf ein malignes Wachstum hindeuten. Auch in der Literatur wurde bislang nicht über derartige Eigenschaften des Klebstoffes berichtet. Daraus lässt sich aber noch nicht die völlige Harmlosigkeit des Klebstoffes ableiten. Es bleibt zu untersuchen, ob Klebstoff, der längere Zeit im Gewebe liegen bleibt, nicht doch einmal Anlass zu entartetem Wachstum gibt, oder als cocarcinogener Faktor eine maligne Entartung fördert. Völlig unklar ist ferner noch die Art und Weise des Abbaues, der Resorption, sowie das weitere Schicksal der Abbauprodukte und deren Elimination.

Die Bestimmung der Reissfestigkeit ist seit den Arbeiten von HOWES und HARVEY und später SANDBLOM die klassische Methode zur Untersuchung der Wundheilung. HOWES und HARVEY bedienten sich einer Vorrichtung zur Prüfung der Reissfestigkeit von Fäden aus der Textilindustrie um excidierte Hautstücke zu belasten. Die hier benützte vereinfachte

Methode ergibt zwar keine absoluten Werte pro Centimeter Wundlinie, ermöglicht aber einen einwandfreien Vergleich der Wunden an einem Tier. Die Wundheilung läuft bekanntlich in zwei Phasen ab, einer ersten, entzündliche oder dissimilatorische genannt, und einer zweiten, der organisierenden oder assimilatorischen Phase. (HEGEMANN, LETTERER) Erst in der zweiten Phase kommt es zum Erscheinen kollagener Fasern im Wundbereich und damit zur Zunahme der Reissfestigkeit. (HOWES, HARVEY) Die Bestimmung der Reissfestigkeit gibt nichtsdestoweniger Auskunft über den gesamten Verlauf der Wundheilung, da beide Phasen eng miteinander verknüpft sind und eine Verzögerung der ersten Phase notwendigerweise zu einer Beeinträchtigung der zweiten führt; diese äussert sich in einem langsameren Ansteigen der Reissfestigkeit. (HOWES, SANDBLOM) Die Reissfestigkeit der Klebung, die bei der Operation erreicht wurde nimmt bis zum 2. Tag deutlich ab. Durch die entzündliche Reaktion des Gewebes auf den Klebstoff wird dieser aus seinem innigen Kontakt mit dem Gewebe teilweise verdrängt. Für die Reissfestigkeit der Wunde sind in diesem Stadium noch vorhandene Klebstoffbrücken sowie die Festigkeit geronnenen Exsudats und des den Klebstoff umgebenden Granulationsgewebes verantwortlich. Im weiteren Verlauf überbrücken mehr und mehr kollagene Fasern die Gewebslücke, während der Klebstoff zusehends aus dem Wundgebiet verschwindet. Das weitere Schicksal des Ersatzgewebes ist dann das eines normalen Narbengewebes. Da bei der Klebung eine optimale Adaptation der Wundränder erreicht wird und die Wunde ausserdem durch einen Klebstoffilm von der Umwelt abgeschlossen ist, erfolgt die Überbrückung der Gewebslücke, durch kollagene Fasern in der Tiefe und oberflächlich durch das Epithel unter optimalen Bedingungen. Dabei erscheint das Fehlen einer stärkeren exsudativen Reaktion für die Wundheilung von besonderem Vorteil. Das Epithel hat nur eine kleine Strecke zu überwinden, die schmale Brücke von Ersatzgewebe ist später nur einer minimalen Kontraktion unterworfen.

Das Fehlen von Stichkanälen trägt zu dem ausgezeichneten kosmetischen Ergebnis bei. Die statistische Auswertung der Reissfestigkeitsprüfung mittels des Zeichentestes ergibt für den 2., 4., 8., 12. und 14. Tag eine statistische Sicherheit von 95 % zu Gunsten der geklebten Wunden. Am 6. und am 10. Tag ist diese Überlegenheit mit etwas geringerer Sicherheit nachzuweisen. Bei nachträglicher Prüfung der Operationsprotokolle der Versuchsserien die nach 6 und 10 Tagen untersucht wurden, stellte sich heraus, dass bei diesen Serien schon beim Kleben Schwierigkeiten bestanden und wahrscheinlich ein Zuviel an Klebstoff benutzt wurde. Die Mehrzahl der acht beobachteten Dehiszenzen stammt ebenfalls aus den Serien des 6. und 10 Tages. Als Grund für das gehäufte Auftreten von Versagern bei diesen Serien konnte das Alter des Klebstoffes ermittelt werden. Die verminderte Klebkraft war Anlass der technischen Schwierigkeiten durch die es zu Übermäßigem Auftragen von Klebstoff und zur mangelhaften Vereinigung der Wundränder kam. Die Bedeutung eines einwandfreien frischen Klebstoffes, einer tadellosen Technik sowie einer sparsamen Verwendung des Klebstoffes wird aus diesen Fehlleistungen klar. Auch andere Autoren weisen auf die Bedeutung dieser Faktoren hin. (HEALEY, NATHAN und andere.)

Um auszuschliessen, dass der Klebstoff die Wundheilung einer genähten Wunde nachteilig beeinflusst, wurden bei einer Gruppe von 10 Ratten die Hautwunden wie beschrieben genäht und geklebt, bei einer Kontrollgruppe wurden beide Wunden genäht. Am 5. Tag ergab sich kein Unterschied in der Reissfestigkeit der genähten Wunden beider Gruppen. Eine geklebte Wunde beeinflusst somit eine gleichzeitig heilende genähte Wunde nicht anders als eine genähte Wunde; ein nachteiliger Einfluss der Klebung auf die Wundheilung andernorts im Organismus besteht also nicht.

Die Versuche des schichtweisen Verschlusses von Laparatomiewunden ergaben weit ungünstigere Ergebnisse.

Hierfür sind folgende Gründe anzuführen: Während bei der Naht der Bauchwand Peritoneum, Muskulatur und Faszien mit einem durchgreifenden Faden gefasst werden, wurde bei der Klebung im Wesentlichen nur das evertierte Peritoneum und die Muskeln miteinander verklebt. Alle Belastungen der Bauchwand mussten also von der Klebstoffschicht zwischen den Peritonealblättern getragen werden. Diese Technik der Verklebung muss rückblickend als unzureichend betrachtet werden, da gerade die Strukturen, die für die Festigkeit der Bauchwand von Bedeutung sind, nicht verklebt wurden. Entsprechend der Abnahme der Festigkeit der Klebung traten um den zweiten Tag nach der Operation die meisten Wunddehiszenzen und Platzbäuche auf. Gegen Ende der Versuchsreihe liess sich der Anteil der Platzbäuche auf weniger als 15 % senken, indem versucht wurde, die Bauchfaszien sorgfältig zu isolieren und gesondert zu verkleben; zusätzlich wurde die Aktivität der operierten Ratten, und damit die Belastung der Bauchwand durch Chlordiazepoxid (LIBRIUM) stark herabgesetzt. Angesichts der technischen Mühen der gesonderten Faszienvorverklebung erschien der Anteil der Misserfolge trotzdem zu hoch, um eine Fortsetzung der Versuchsreihe zu rechtfertigen.

Aus diesen Misserfolgen und den Untersuchungen über die Reissfestigkeit geklebter Wunden erhellen sich grundlegende Tatsachen die beim Ersatz der Naht durch Klebstoff zu beachten sind. Zwei Faktoren bestimmen den Verlauf der Wundheilung: Erstens die Überbrückung des Gewebsdefektes durch die Vorgänge der Wundheilung, und zweitens, die mechanische Entlastung der Gewebslücke zur Sicherung der Gewebskontinuität.

Bei der chirurgischen Naht läuft der erste Vorgang zwischen den Wundrändern ab, die Entlastung erfolgt jedoch ausserhalb wobei eine Brücke gesunden Gewebes am Orte der einzelnen Naht punktförmig belastet wird und den Zug des Gewebes auf den Faden und damit auf die gegenüberliegende Seite überträgt. Bei der geklebten Wunde laufen beide

Vorgänge zwischen den Wundrändern ab; das Granulationsgewebe überbrückt die Gewebslücke und sichert gleichzeitig zusammen mit dem Klebstoff die Kontinuität. Eine mechanische Belastung wirkt in ganzer Breite auf dieses Gewebe. Vor der Anwendung eines Klebstoffes sind daher zwei Fragen zu beantworten:

1. Wird die Überbrückung der Gewebslücke durch die Anwesenheit des Klebstoffes verzögert? Dies ist auf Grund der angeführten Untersuchungen mit den erwähnten Einschränkungen zu verneinen.

2. Genügt die während der Wundheilung bestehende Haftung zwischen den Wundrändern um deren Auseinanderweichen zu verhindern? Diese Frage muss je nach Struktur, Eigenfestigkeit und der mechanischen Beanspruchung des zu klebenden Gewebes entschieden werden.

Abgesehen von den erwähnten technischen Mängeln weisen die missglückten Klebungen von Laparatomiewunden darauf hin, dass die Belastbarkeit des entzündlichen, klebstoffhaltigen Granulationsgewebes zwischen den Wundrändern begrenzt ist. Gewebe mit hoher Eigenfestigkeit, die während der Wundheilung stark mechanisch beansprucht werden, dürften mit den zur Verfügung stehenden Klebstoffen nur unzureichend zu verkleben sein. Dies hat sich bei der Klebung experimentell erzeugter Mandibulafrakturen bestätigt. (LIGHTERMANN) Es ist dies eine wichtige Einschränkung der Anwendungsmöglichkeiten des Klebstoffes. Es bleibt zu erwägen, ob in gewissen Fällen die Anbringung von Entlastungsnähten einen Vorteil bedeutet, der die Anwendung von Klebstoff und Naht rechtfertigt. Dies könnte z.B. bei der Vereinigung von Gefäßen und Dura, sowie bei Operationen an den Luftwegen und am Urogenitaltrakt der Fall sein.

Demgegenüber sind Gewebe mit geringer Eigenfestigkeit, wie parenchymatöse Organe oder sehr kleine Strukturen, mit dem Klebstoff gut zu vereinigen. HEISS und FAUL haben erfolgreich Nerven geklebt. Ebenso zeigt die Verklebung der

Nephrotomien die deutlichen Vorteile der Klebung gegenüber der Naht auf. Ohne zusätzliches Trauma wird das Nierengewebe optimal aneinandergebracht und heilt unter Bildung eines schmalen Streifens von Ersatzgewebe zusammen. Die Ergebnisse anderer Autoren über erfolgreiche Nierenverklebungen konnten somit bestätigt werden. (MATHES et al.) In neuerer Zeit wurde über vergleichende Untersuchungen über die Nierenfunktion geklebter und genähter Nierenparenchymwunden berichtet. Die Untersuchungen fielen eindeutig zu Gunsten der Klebung aus. (TRUSS) Unabdingbare Voraussetzung ist die Trockenlegung des zu klebenden Gewebes für die Dauer von wenigstens 10 Sekunden. Dies ist an der Niere einfach. Nach Isolierung und temporärer Unterbindung der segmentalen Gefässäste wurde neuerdings auch Lungengewebe mit Erfolg verklebt. (SAWYERS, THOMAS) Gelingt es die zu verklebenden Flächen von Leberwunden wenigstens 10 - 20 Sekunden trocken zu halten, so dürfte einer Verklebung von Leberwunden mit ähnlichen Resultaten nichts im Wege stehen. Derartige Gewebe mit ihrer geringen Eigenfestigkeit bieten der punktförmig belastenden Naht wenig Widerstand; die Naht reißt unter weiterer Traumatisierung des Gewebes oft aus. Durch die grossflächige Haftung vermittelt Klebstoffes wird die Eigenfestigkeit und Kontinuität eher gesichert, die Belastung auf die ganze Wundfläche verteilt. In neueren Untersuchungen wird auf Störungen der Wundheilung bei der Klebung von Leberwunden hingewiesen (LICK). Dabei fehlen allerdings Angaben über die verwendeten Klebstoffmengen und die angewandte Klebetechnik; ebensowenig werden vergleichbare Untersuchungen an genähten Wunden angeführt. Aus den beschriebenen Untersuchungen über Wundheilung und Reissfestigkeit sowie der Implantation von Klebstoff ergibt sich klar, dass eine unsachgemässe Anwendung des Klebstoffes zu einer Verzögerung der Wundheilung führen muss. FREESE und Mitarbeiter haben kürzlich über eine erfolgreich geklebte Leberwunde am Menschen berichtet.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurde die Verwendbarkeit eines neuen Klebstoffes, Methyl-2-cyanoacrylat, zum Ersatz der chirurgischen Naht. Nach der Beschreibung der chemischen und physikalischen Eigenschaften des Klebstoffes wird über eigene Untersuchungen berichtet. Diese ergaben folgendes:

1. Kulturen von HeLa-Zellen zeigen erst bei Zusatz von mehr als 0,1 ml Klebstoff unregelmässiges Wachstum und toxische Veränderungen an den Zellen.
2. Auf Kulturen pathogener Keime wirkt der Klebstoff deutlich wachstumshemmend.
3. Der Klebstoff wird in den normalerweise verwendeten Mengen vom Rattenorganismus ausgezeichnet vertragen und innerhalb von 2-3 Wochen abgebaut; der Abbau erfolgt durch ein entzündlich proliferierendes Granulationsgewebe unter geringer Bindegewebsbildung.
4. Nach Injektion grosser Klebstoffmengen (0,5 ml) kommt es meist zu Drucknekrosen des umliegenden Gewebes; die Beurteilung der Toxizität der Substanz in diesen Mengen ist dadurch erschwert.
5. Bei entsprechender Technik heilt Rattenhaut nach Klebung schneller und besser als nach Naht, gemessen an der Zunahme der Reissfestigkeit und dem kosmetischen Ergebnis; der Klebstoff stellt in den angewandten Mengen kein Hindernis für die Wundheilung dar.
6. Die Belastbarkeit des zwischen den Wundrändern befindlichen Klebstoff-Granulationsgewebes ist begrenzt und erreicht nicht immer die Eigenfestigkeit von Geweben die mechanisch stark beansprucht werden wie z.B. die Strukturen der Bauchwand.
7. Gewebe mit geringer Eigenfestigkeit, z.B. parenchymatöse Organe wie die Niere sind dem gegenüber ausserordentlich günstige Objekte zur Klebung.
8. Bei insgesamt 250 Ratten wurden nach Klebung keine makroskopischen oder mikroskopischen Anzeichen für besondere Toxizität oder ein malignes Wachstum festgestellt; die längsten Beobachtungszeiten betrugen 14-16 Monate.
9. Der Ersatz der chirurgischen Naht durch Methyl-2-cyanoacrylat ist grundsätzlich möglich; sollte sich der Klebstoff als völlig unschädlich für den menschlichen Organismus erweisen, so dürfte seine Anwendung bei entsprechender Indikation und mit weiterentwickelten Verfahren eine Bereicherung der chirurgischen Technik bedeuten.

Neben diesen Untersuchungen werden die technischen und biologischen Probleme der Klebung diskutiert. Vorteile, Indikationen und Mängel der Klebung werden besprochen und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

Literaturverzeichnis

1. AWE W.C., W. ROBERTS, N.S. BRAUNWALD: Rapidly polymerizing adhesive as a hemostatic agent: Study of tissue response and bacteriological properties. *Surgery*, Vol 54, No 2, 322-328 August 1963
2. ALBIN M.S., A.N. d'AGOSTINO, R.J. WHITE, J.H. GRINDLAY: Nonsuture healing of a dural substitute utilizing a plastic adhesive methyl-2-cyanoacrylate. *Journal of Neurosurgery*, Vol XIX, No 7, 1962
3. ASHLEY F.L., R.S. STONE, T. POLAK, D.D. BERMAN, M. DELABAR: Further studies involving wound closure with a rapidly polymerizing adhesive. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol 31, No 4, pp 333-343, April 1963
4. BLOCK W.: Zur Pathophysiologie der chirurgischen Naht. *Klinische Medizin*, 18. Jahrgang, Heft 1, 1963
5. BLOOMFIELD S., A.H. BARNERT, P.D. KANTER: The use of Eastman 910 Monomer in ocular surgery: I. Biologic effects on ocular tissues. *American Journal of Ophthalmology*, Vol 55, No 4, April 1963
6. diesselben: The use of Eastman 910 Monomer as an adhesive in ocular surgery: II. Effectiveness in closure of limbal wounds in rabbits. *American Journal of Ophthalmology*, Vol 55, No 5, May 1963
7. BRAUNWALD N.S., W.C. AWE: Control of hemorrhage from the heart and aorta using a plastic adhesive. *Surgery*, Vol 51, No 6, 786-792, June 1962
8. COBEY M.C.: Growth of bone and tissue through plastic vacuoles. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol 44-A, No 4, June 1962
9. COOVER H.W., F.B. JOYNER, N.H. SHEARER Jr., T.H. WICKER Jr.: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *Society of Plastic Engineers Journal*, Vol 15, No 5, May 1959 zitiert nach *Cohesiveness*, Vol 1, No 1, April 1959
10. FASSETT D.W., R.L. RONDABUSH, J.C. EMLEY, L.B. GRAULICH: Microbiological growth from Eastman 910 Monomer and adhesive. *Cohesiveness*, Vol 1, No 3, 1961
11. FREESE P., P. HEINRICH, M. HINZE: Die Versorgung traumatischer Leberwunden mit Acrylklebstoff. *Chirurg*, Jahrgang 36, Heft 11, November 1965
12. HAFNER C.D., T.J. FOGARTY, J.J. CRANLEY: Nonsuture closure of small arteries using a tissue adhesive. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, Vol 166, 417-421, April 1963
13. HEALEY J.E., R.L. CLARK, H.S. GALLAGER, P.O'NEILL, K.S. SHEENA: Nonsuture repair of blood vessels. *Annals of Surgery* Vol 155, No 6, June 1962
14. HEGEMANN G.: Wundheilung und Wundbehandlung in: HELLNER NISSEN, VOSSSCHULTE Lehrbuch der Chirurgie 3. Auflage 1962

15. HEGEMANN G.: in KIRSCHNER: Chirurgische Operationslehre
Band I, Teil II, 202-207, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
16. HEISS W.H., E.GUTHY, H.M.BECKER: Experimentelle Untersuchungen
zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff.
Sitzungsbericht der 81.Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Chirurgie.
Langenbeck's Archiv für Klinische Chirurgie, Band 308 (1964)
17. HEISS W.H., F.SANGUINETTI, K.MESSMER: Experimentelle Untersu-
chungen zur nahtlosen Bronchusstumpfvorsorgung.
Thoraxchirurgie und Vasculäre Chirurgie. Band 12, Heft 3, 1964
18. HEISS W.H., P.FAUL: "Nervennaht" mit Klebstoff.
Sitzungsbericht der 82.Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Chirurgie. (Im Druck)
Langenbeck's Archiv für Klinische Chirurgie, Band (1965)
19. HOWES E.L., SOOY J.W., S.C.HARVEY: The healing of wounds as
determined by their tensile strength.
J.A.M.A. 92, (1929), 42-45
20. JESSE R.H., B.C.ANDERSON, J.E.HEALEY: Fixation of split-thickness
skin grafts with adhesive.
Plastic and Reconstructive Surgery, Vol 33, No 3, March 1964
21. LETTERER E.: Allgemeine Pathologie, Stuttgart 1959
22. LEWERS D.T., J.O.JUST-VIERA, G.H.YEAGER: Lethal properties
of a rapidly polymerizing adhesive.
Archives of Surgery, Vol 87, No 4, October 1963
23. LICK R.F., D.SCHREINER, W.BRÜCKNER: Tierexperimentelle Unter-
suchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung
von Methyl-2-cyanoacrylat.
Sitzungsbericht der 82.Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Chirurgie. (im Druck)
Langenbeck's Archiv für Klinische Chirurgie, Band (1965)
24. LIGHTERMAN J., J.J.FARRELL: Treatment of experimentally
induced mandibular fractures with plastic polymers.
Surgical Forum, Vol XIII, October 1962
25. MATHES G.L., J.W.TERRY Jr.: Non-suture closure of nephrotomy.
The Journal of Urology, Vol 89, No 2, 122-125, February 1963
26. MYERS H.C., R.L.MYERS, R.CRAWFORD: Instant polymerization
of plastic monomer for tissue repair.
Archives of Surgery, Vol 88, No 5, 747-749, May 1964
27. NATHAN H.S., M.H.NACHLASS, R.D.SOLOMON, B.D.HALPERN, A.W.SELICMAN:
Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly
polymerizing adhesive. Annals of Surgery, Vol 152, 1960
28. RUSSELL P.S., R.E.BILLINGHAM: Some aspects of the repair
process in mammals.
Progress in Surgery, Vol 2, pp 1-72, New York 1962

29. SANDBLOM P.: The tensile strength of healing wounds.
Acta Chirurgica Scandinavica, Vol 90, Supplementum 89; 1944
30. SAWYERS J.L., J. VASKO: Sealing cut lung surfaces with plastic adhesive. The Journal of Thoracic and Vascular Surgery,
Vol 46, No 4, 526-530, October 1963
31. SHAFF S.I.: A plastic adhesive for nonsuture repair of tracheal wounds. Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol 143, No 2, 158-159, July 1963
32. STONE H.H.: Nonsuture closure of cutaneous lacerations, skin grafting and bowel anastomosis.
The American Surgeon, Vol 30, No 3, March 1964
33. THOMAS P.A., R.M. NIMS, R.D. HUNT, E.W. ARONSTAM: Experimental observations with a plastic adhesive, methyl-2-cyanoacrylate, as a sealing agent in pulmonary and bronchial surgery. Cohesiveness, Vol 3, No 6, May 1963
34. TRUSS F., K.H. THIEL: Nierenfunktion nach Verschluss von Nierenparenchymwunden durch konventionelle Nahttechnik oder Klebverfahren.
Sitzungsbericht der 82. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Langenbeck's. Arch. f. Kl. Chir., Band (1965) (im Druck)
35. VAN DER WAERDEN: Mathematische Statistik.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

Herrn Professor Dr. W. Brendel danke ich für die Möglichkeit die Arbeit an seinem Institut anfertigen zu dürfen, für die Beratung bei der Stellung des Themas sowie die Beratung bei der Abfassung der Arbeit und für das freundliche Entgegenkommen seiner Mitarbeiter. Herrn Dr. W. Heiss möchte ich für die Anregung des Themas, die wiederholte Assistenz bei den Operationen und für die freundliche Beratung bei der Durchführung der Versuche danken. Herr Dr. H. M. Becker hat mir wiederholt bei den Operationen assistiert, wofür ich ihm ebenfalls danke. Herrn Dr. Thurmayr verdanke ich wertvolle Hinweise bezüglich der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 4. August des Jahres 1940 wurde ich als 2. Sohn der Hauptmannswitwe Irmgard Guthy, geb. Augsburgs in Schwandorf in Bayern geboren. Mein Vater, der Hauptmann Albert Guthy war am 14. Juni des gleichen Jahres in Lothringen gefallen. Ich besuchte die Volksschule in Fronberg bei Schwandorf bis zur 4. Klasse. Im Herbst 1950 trat ich in die 1. Klasse der Oberrealschule Schwandorf ein. Im Frühjahr 1953 trat ich in das Realgymnasium in Gräfelfing über. Das Schuljahr 1956/57 verbrachte ich als Austauschschüler an Friends' Central School in Philadelphia USA. Im Juli 1959 legte ich das Abitur am Realgymnasium in Gräfelfing ab. Im Herbst des gleichen Jahres begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und beendete dieses im Dezember 1965 mit dem Staatsexamen und dem Prädikat sehr gut.

Herrsching, 30. Dezember 1965

